

表4. 日本人とインド人コホートにおける HLA-C 領域多型と HIV/AIDS との関連性

rs9264942、T>C	日本人					インド人				
	患者(n=90)	対照(n=268)	OR	95% CI	p	患者(n=249)	対照(n=378)	OR	95% CI	p
遺伝子型頻度										
T/T	43.3%	36.9%				30.1%	29.1%			
T/C	38.9%	44.0%				51.4%	48.7%			
C/C	17.8%	19.0%	0.92	0.50-1.71	ns	18.5%	22.2%	0.79	0.53-1.19	ns
アリル頻度										
T	0.683	0.590				0.558	0.534			
C	0.372	0.410	0.85	0.60-1.21	ns	0.442	0.466	0.91	0.72-1.14	ns
rs67384697、G>del	日本人					インド人				
	患者(n=88)	対照(n=281)	OR	95% CI	p	患者(n=233)	対照(n=273)	OR	95% CI	p
遺伝子型頻度										
G/G	59.1%	52.3%				27.5%	32.2%			
G/del	30.7%	39.9%				46.8%	52.7%			
del/del	10.2%	7.8%	1.34	0.59-3.03	ns	25.8%	15.0%	1.96	1.26-3.06	0.003
アリル頻度										
G	0.744	0.722				0.509	0.586			
del	0.256	0.278	0.89	0.61-1.32	ns	0.491	0.414	1.37	1.07-1.76	0.014

関連遺伝子が HLA-C 遺伝子の 3'UTR 多型ではないことを示唆するため、HLA-C 遺伝子上流-35kb 多型および 3'UTR 多型と HLA-C 分子発現量との関連の検証を含めて、今後さらなる解析が必要である。また、白人や黒人では、HLA-C 遺伝子上流-35kb 多型は HIV/AIDS 抵抗性である HLA-B*57 との強い連鎖不平衡を示すとの報告もあるため、今後インド人集団の HLA-B 遺伝子型を検討する予定である。

E. 結論

霊長類の比較ゲノム解析で APOBEC3G 遺伝子は系統特異的な選択を受けたと推定される。また、APOBEC3G 遺伝子の H186R 多型は、日本人およびインド人で、HIV/AIDS との関連を認めない。APOBEC3G 遺伝子近傍の連鎖不平衡ブロック構造を明らかにし、この領域内のメチル化に大きな個体差があることを見出した。一方、HLA-C 遺伝子 3'UTR 多型 (G/del) の del 型は、インド人集団で HIV/AIDS 感受性と有意に関連した。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Saito, Y., T. K. Naruse, H. Akari, T. Matano, and A. Kimura. Diversity of MHC class I haplotypes in cynomolgus macaques. *Immunogenetics* **64**: 131-141, 2012.
- 2) Takaki, A., A. Yamazaki, T. Maekawa, H. Shibata, K. Hirayama, A. Kimura, H. Hirai, and M. Yasunami. Positive selection of Toll-like receptor 2 polymorphisms in two closely related old world monkey species, rhesus and Japanese macaques. *Immunogenetics* **64**: 15-29, 2012.
- 3) Ohtani, H., T. Nakajima, H. Akari, T. Ishida, and A. Kimura. Molecular evolution

of immunoglobulin superfamily genes in primates. *Immunogenetics* **63**: 417-428, 2011.

- 4) Chen, Z., T. Nakajima, Y. Inoue, T. Kudo, M. Jibiki, T. Iwai, and A. Kimura. A single nucleotide polymorphism in the 3'-untranslated region of *MyD88* gene is associated with Buerger disease but not with Takayasu arteritis in Japanese. *J. Hum. Genet.* **56**: 545-547, 2011.

- 5) Takahara, Y., S. Matsuoka, T. Kuwano, T. Tsukamoto, H. Yamamoto, H. Ishii, T. Nakasone, A. Takeda, M. Inoue, A. Iida, H. Hara, T. Shu, M. Hasegawa, H. Sakawaki, M. Horiike, T. Miura, T. Igarashi, T. K. Naruse, A. Kimura, and T. Matano. Dominant induction of vaccine antigen-specific cytotoxic T lymphocyte responses after simian immunodeficiency virus challenge. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **408**: 615-619, 2011.

- 6) Naruse, T. K., Y. Okuda, K. Mori, H. Akari, T. Matano, and A. Kimura. ULBP4/RAET1E is highly polymorphic in the Old World monkey. *Immunogenetics* **63**: 501-509, 2011.

- 7) Nakamura, M., Y. Takahara, H. Ishii, H. Sakawaki, M. Horiike, T. Miura, T. Igarashi, T. K. Naruse, A. Kimura, T. Matano, and S. Matsuoka. Major histocompatibility complex class I-restricted cytotoxic T lymphocyte responses during primary simian immunodeficiency virus infection in Burmese rhesus macaques. *Microbiol. Immunol.* **55**: 768-773, 2011.

- 8) Takahashi, M., Z. Chen, K. Watanabe, H. Kobayashi, T. Nakajima, A. Kimura, and Y. Izumi. Toll-like receptor 2 gene polymorphisms associated with aggressive periodontitis in Japanese. *Open Dent. J.* **5**: 190-194, 2011.

- 9) Ishii, H., M. Kawada, T. Tsukamoto, H.

Yamamoto, S. Matsuoka, T. Shiino, A. Takeda, M. Inoue, A. Iida, H. Hara, T. Shu, M. Hasegawa, T. K. Naruse, A. Kimura, M. Takiguchi, and T. Matano. Impact of vaccination on cytotoxic T lymphocyte immunodominance and cooperation against simian immunodeficiency virus replication in rhesus macaques. *J. Virol.* **86**: 738-745, 2012.

2. 学会発表

1) 中島 敏晶、大谷 仁志、明里 宏文、石田 貴文、木村 彰方. 霊長類における免疫グロブリンスーパーファミリー (IgSF) の分子進化. **第 20 回日本組織適合性学会大会**, 2011 年 8 月 15-17 日, 静岡.

2) 成瀬 妙子、奥田 裕紀子、森 一泰、明里 宏文、俣野 哲朗、木村 彰方. 旧世界ザルにおける ULBP4/RAET1E 遺伝子の多様性. **第 20 回日本組織適合性学会大会**, 2011 年 8 月 15-17 日, 静岡.

3) Ishii H, Iwamoto N, Matsuoka S, Inoue M, Iida A, Hara H, Shu T, Hasegawa M, Naruse T, Kimura A, Matano T. Efficacy of single epitope-specific cytotoxic T lymphocyte induction by vaccination against a simian immunodeficiency virus challenge. **International Congress of Virology**, September 11-16, 2011, Sapporo, Japan.

4) Takahara, Y., Nakamura, M., Higashi, R.,

Horiike, M., Miura, T., Igarashi, T., Naruse, T., Kimura, A., Matano, T., Matsuoka, S. Cytotoxic T lymphocyte responses during highly active antiretroviral therapy in simian immunodeficiency virus-infected macaques. **International Congress of Virology**, September 11-16, 2011, Sapporo, Japan.

5) Takahara, Y., Nakamura, M., Sakawaki, H., Miura, T., Koyanagi, Y., Naruse, T., Kimura, A., Matano, T., Matsuoka, S. Impact of therapeutic vaccination during HAART on CTL immunodominance in SIV infection. **The 12th Kumamoto AIDS seminar**. October 19-21, 2011, Kumamoto, Japan.

6) 成瀬 妙子、森 一泰、明里 宏文、俣野 哲朗、木村 彰方. アカゲザル ULBP2/RAET1H 遺伝子の多様性. **日本人類遺伝学会第 56 回大会**, 2011 年 11 月 24-27 日, 千葉.

7) 中村 碧、高原 悠佑、阪脇 廣、堀池 麻里子、三浦 智行、五十嵐 樹彦、成瀬 妙子、木村 彰方、俣野 哲朗、松岡 佐織. サルエイズモデル感染初期における MHC クラス I ハプロタイプ別の CTL 反応優位パターンの解析. **第 25 回日本エイズ学会学術集会**, 2011 年 11 月 30 日~12 月 2 日, 東京.

L. 知的所有権の出願・取得状況

該当するもの無し

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
	なし						

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Li, J., Y. Hakata, E. Takeda, Q. Liu, Y. Iwatani, C. A. Kozak, and <u>M. Miyazawa</u>	Two genetic determinants acquired late in <i>Mus</i> evolution regulate the inclusion of exon 5, which alters mouse APOBEC3 translation efficiency.	<i>PLoS Pathog.</i>	8	e1002478	2012
Tamashiro, T., Y. Tanabe, T. Ikura, <u>N. Ito</u> , and M. Oda.	Critical roles of Asp270 and Trp273 in the α -repeat of the carbohydrate-binding module of endo-1,3- β -glucanase for laminarin-binding avidity.	<i>Glycoconj. J.</i>	29	77-85	2012
Nomura, W., A. Masuda, K. Ohba, A. Urabe, <u>N. Ito</u> , R. Abe, N. Yamamoto, and H. Tamamura.	Effects of DNA Binding of Zinc Finger and Linkers for Domain Fusion on Catalytic Activity of Sequence-Specific Chimeric Recombinases Determined by a Facile Fluorescent System.	<i>Biochemistry</i>	51	1510-1517	2012
Ogawa, T., S. Tsuji-Kawahara, T. Yuasa, S. Kinoshita, T. Chikaishi, S. Takamura, H. Matsumura, T. Seya, T. Saga, and <u>M. Miyazawa</u> .	Natural killer cells recognize Friend retrovirus-infected erythroid progenitor cells through NKG2D-RAE-1 interactions in vivo.	<i>J. Virol.</i>	85:	5423-5435	2011
Sironi, M., F. R. Guerini, C. Agliardi, M. Biasin, R. Cagliani, M. Fumagalli, D. Caputo, A. Cassinotti, S. Ardizzone, M. Zanzottera, E. Bolognesi, S. Riva, Y. Kanari, <u>M. Miyazawa</u> , and M. Clerici.	An evolutionary analysis of <i>RAC2</i> identifies haplotypes associated with human autoimmune diseases.	<i>Mol. Biol. Evol.</i>	28	3319-3329	2011

Miyazawa, M., S. Takamura, S. Tsuji-Kawahara, E. Kajiwara, T. Chikaishi, and M. Kato	A hole in the T-cell repertoire induced after retroviral infection of immunocompetent adult mice.	<i>Retrovirology</i>	8 (Suppl. 2)	O30	2011
Nomura, W., Ohashi, N., Okuda, Y., Narumi, T., Ikura, T., <u>Ito, N.</u> , and Tamamura, H.	Fluorescence-Quenching Screening of Protein Kinase C Ligands with an Environmentally Sensitive Fluorophore	<i>Bioconjugate Chem</i>	22	923-930	2011
Fujii, S., H. Masuno, Y. Taoda, A. Kano, A. Wongmayura, M. Nakabayashi, N. Ito, M. Shimizu, E. Kawachi, T. Hirano, Y. Endo, A. Tanatani, and H. Kagechika.	Boron Cluster-based Development of Potent Non-Secosteroidal Vitamin D Receptor Ligands: Direct Observation of Hydrophobic Interaction between Protein Surface and Carborane.	<i>J. Am. Chem. Soc.</i>	133	20933-20941	2011
Ohtani, H., T. Nakajima, H. Akari, T. Ishida, and <u>A. Kimura.</u>	Molecular evolution of immunoglobulin superfamily genes in primates.	<i>Immuno-genetics</i>	63	417-428	2011
Chen, Z., T. Nakajima, Y. Inoue, T. Kudo, M. Jibiki, T. Iwai, and <u>A. Kimura.</u>	A single nucleotide polymorphism in the 3'-untranslated region of MyD88 gene is associated with Buerger disease but not with Takayasu arteritis in Japanese.	<i>J. Hum. Genet.</i>	56	545-547	2011
Takahara, Y., S. Matsuoka, T. Kuwano, T. Tsukamoto, H. Yamamoto, H. Ishii, T. Nakasone, A. Takeda, M. Inoue, A. Iida, H. Hara, T. Shu, M. Hasegawa, H. Sakawaki, M. Horiike, T. Miura, T. Igarashi, T. K. Naruse, <u>A. Kimura</u> , and T. Matano T	Dominant induction of vaccine antigen-specific cytotoxic T lymphocyte responses after simian immunodeficiency virus challenge.	<i>Biochem. Biophys. Res. Commun.</i>	408	615-619	2011
Naruse, T. K., Y. Okuda, K. Mori, H. Akari, T. Matano, and <u>A. Kimura.</u>	ULBP4/RAET1E is highly polymorphic in the Old World monkey.	<i>Immuno-genetics</i>	63	501-509	2011
Nakamura, M., Y. Takahara, H. Ishii, H. Sakawaki, M. Horiike, T. Miura, T. Igarashi, T. K. Naruse, <u>A. Kimura</u> , T. Matano, and S. Matsuoka.	Major histocompatibility complex class I-restricted cytotoxic T lymphocyte responses during primary simian immunodeficiency virus infection in Burmese rhesus macaques.	<i>Microbiol. Immunol.</i>	55	768-773	2011

Takahashi, M., Z. Chen, K. Watanabe, H. Kobayashi, T. Nakajima, A. Kimura, and Y. Izumi.	Toll-like receptor 2 gene polymorphisms associated with aggressive periodontitis in Japanese.	<i>Open Dent. J.</i>	5	190-194	2011
Ishii, H., M. Kawada, T. Tsukamoto, H. Yamamoto, S. Matsuoka, T. Shiino, A. Takeda, M. Inoue, A. Iida, H. Hara, T. Shu, M. Hasegawa, T. K. Naruse, <u>A. Kimura</u> , M. Takiguchi, and T. Matano.	Impact of vaccination on cytotoxic T lymphocyte immunodominance and cooperation against simian immunodeficiency virus replication in rhesus macaques.	<i>J. Virol.</i>	86	738-745	2012
Takaki, A., A. Yamazaki, T. Maekawa, H. Shibata, K. Hirayama, <u>A. Kimura</u> , H. Hirai, and M. Yasunami.	Positive selection of Toll-like receptor 2 polymorphisms in two closely related old world monkey species, rhesus and Japanese macaques.	<i>Immuno-genetics</i>	64	15-29	2012
Saito, Y., T. K. Naruse, H. Akari, T. Matano, and <u>A. Kimura</u> .	Diversity of MHC class I haplotypes in cynomolgus macaques.	<i>Immuno-genetics</i>	64	131-141	2012
Mori, M., B. Sriwanthana, N. Wichukchinda, C. Boonthimat, N. Tsuchiya, T. Miura, P. Pathipvanich, <u>K. Ariyoshi</u> , and P. Sawanpanyalert.	Unique CRF01_AE Gag CTL Epitopes Associated with Lower HIV-Viral Load and Delayed Disease Progression in a Cohort of HIV-Infected Thais.	<i>PLoS One</i>	6	e22680	2011
Rojanawiwat ,A., N. Tsuchiya, P. Pathipvanich, W. Pumpradit, W. P. Schmidt, S. Honda, W. Auwanit, P. Sawanpanyalert, and <u>K. Ariyoshi</u> .	Impact of the National Access to Antiretroviral Program on the incidence of opportunistic infections in Thailand.	<i>International Health</i>	3	101-107	2011

